

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**Terapêutica com Bisfosfonatos e a colocação de
Implantes: Revisão da Literatura**

Ana Maria Capela Louraço

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2012

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**Terapêutica com Bisfosfonatos e a colocação de
Implantes: Revisão da Literatura**

Dissertação, orientada pela Doutora Helena Francisco

Ana Maria Capela Louraço

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2012

Agradecimentos

À Dra. Helena Francisco pela disponibilidade e orientação prestada durante a realização desta dissertação.

Aos meus pais, a quem reconheço muito daquilo em que me tornei e aos princípios que me ensinaram e farão parte da minha vida para sempre.

Aos meus avós, que eternamente irão acompanhar o meu percurso de vivências e procura de novos sonhos.

Ao meu irmão, que apesar de novo, demonstra tanta sabedoria e carinho.

À Fátima que esteve sempre presente e disponível.

Aos meus amigos que partilharam tantas experiências dentro e fora da minha vida académica e me apoiaram em tudo.

Á vista maravilhosa que me foi proporcionada ao escrever estas frases.

Glossário de Abreviaturas

AAOMS - *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

aBFF – Amino-Bisfosfonatos

BFF – Bisfosfonatos

BFF IV – Bisfosfonatos intravenosos

CTX - telopeptídeo C-terminal ou telopeptídeo C do colagénio tipo 1

CYP2C8 – Citocromo P450-2c gene

FDA - *Food and Drug Administration*

GTPases – Guanina Trifosfato Hidrolases

IV – Intravenoso

naBFF – Não-amino-Bisfosfonatos

ONMAB - Osteonecrose dos maxilares associada aos Bisfosfonatos

OPG - Ortopantomografia

PPi - Pirofosfato inorgânico

TAC - Tomografia Axial Computorizada

UOM – Unidades ósseas multinucleares

Resumo

Introdução: Atualmente, existe um número crescente de pacientes sob terapêutica com Bisfosfonatos (BFF) que requerem cirurgia de implantes para a sua reabilitação oral. Os BFF são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico que atingem diretamente o osso, aumentando a massa óssea. A sua administração pode ser oral ou intravenosa sendo que, nestes últimos não são recomendados procedimentos cirúrgicos invasivos. Os principais riscos que advém desta associação são a perda do implante e osteonecrose maxilar associada aos BFF.

Objectivos: Responder às seguintes questões: Um paciente a efetuar terapêutica com BFF orais ou intravenosos poderá submeter-se a uma cirurgia de implante? Quais são os riscos que acarretam tal procedimento? A osteointegração pode ser influenciada pela toma de BFF?

Materiais e Métodos: No âmbito desta revisão da literatura, foi efectuada uma pesquisa de artigos científicos com recurso às bases de dados *Pubmed* e *Cochrane*.

Resultados: De acordo com a revisão de literatura efectuada, as taxas de sucesso implantar são bastante altas. Estudos realizados em animais demonstram uma melhoria na osteointegração quando se utilizam BFF orais. Comparando o risco de desenvolvimento de ONMAB este é superior com a terapêutica intravenosa e quando se encontra associada ao uso de corticosteróides.

Conclusão: A colocação de implantes em pacientes a realizar BFF IV é contra indicada, ao contrário do que sucede com os BFF orais. Sendo que esta intervenção é considerada segura neste último caso. A realização do teste-CTX e a *drug holiday* podem ser consideradas no pré-operatório. A toma de BFF orais não influencia a taxa de sobrevivência dos implantes, estes osteointegram e são, funcionalmente, estáveis.

Palavras-chave: bisfosfonatos, bisfosfonatos orais, bisfosfonatos intravenosos, implantes dentários, osteonecrose dos maxilares, teste-CTX.

Abstract

Introduction: Currently, there is an increasing number of patients under treatment with bisphosphonates (BFF) that require implant surgery for oral rehabilitation. The BFF are synthetic analogues of inorganic pyrophosphate directly affecting the bone, increasing bone mass. Their administration can be oral or intravenous. In the last one, invasive surgical procedures are not recommended. The main complications that come from this association are the loss of the implant and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.

Purpose: Answer the following questions: A patient taking oral or intravenous BFF can have implant surgery? What are the risks of such a procedure? Is the osseointegration can be influenced by taking BFF?

Materials and Methods: A literature search was performed using the *Pubmed* and *Cochrane* databases, in order to retrieve relevant articles.

Results: According to several cases of BFF oral taking the implant success rates are quite high. Studies in animals have shown an improved osseointegration when using BFF orally. Comparing the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws this is superior when intravenous therapy is used and when it is associated with the use of corticosteroids.

Conclusion: The placement of implants in patients with intravenous BFF is not indicated, contrary to what happens with the oral BFF, since this intervention is considered safe. The CTX-testing and drug holiday may be considered in the preoperative period. The intake of the oral BFF does not influence the survival rate of these implants, they osseointegrate and are functionally stable.

Key words: *bisphosphonates, oral bisphosphonates, intravenous bisphosphonates, dental implants, osteonecrosis of the jaws, CTX test.*

Índice

Introdução	1
Materiais e Métodos	4
Tecido ósseo e Osteointegração	5
Bisfosfonatos	8
Perspectiva Histórica	8
Indicações Clínicas	8
Classificação	9
Farmacologia e Mecanismo de ação	10
Efeitos Adversos	11
Implantes e Terapêutica com Bisfosfonatos	13
Osteonecrose dos maxilares associada aos Bisfosfonatos	14
Bisfosfonatos Orais	18
Bisfosfonatos Intravenosos	21
Prevenção e Tratamento	22
Conclusão	27
Bibliografia.....	28
Anexos	33

Introdução

A Medicina Dentária é confrontada com um número crescente de pacientes sob terapêutica com Bisfosfonatos (BFF) que requerem cirurgia de implantes para a sua reabilitação oral. No entanto, inúmeras questões sobre a gestão do pré e pós-operatório permanecem obscuras para o clínico.

O efeito marcado dos Bisfosfonatos, no metabolismo do cálcio, foi descoberto há mais de três décadas e, atualmente, é encarado como a principal medicação utilizada no tratamento de doenças ósseas associadas a uma reabsorção excessiva. Os BFF são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico nos quais o oxigénio é substituído por um grupo carbono e têm como função inibir a atividade osteoclástica (Nolla e col., 2004; Migliorati e col., 2006; Sousa e col., 2008).

A ampla utilização dos BFF baseia-se na sua capacidade de atingirem diretamente o osso, aumentando a massa óssea e reduzindo tanto fracturas vertebrais como da anca sem provocar, praticamente, quaisquer efeitos secundários extra esqueléticos (Compston e col., 2007). As suas principais indicações são: doença de Paget, mieloma múltiplo, hipercalecémia maligna, cancro do pulmão e da mama, metástases ósseas, osteoporose e osteogénese imperfeita (Bamias e col., 2005; ADAC, Migliorati e col., 2006; Russel e col., Wilkinson e col., 2007; Drake e col., 2008; Assael, Madrid e col., 2009; Coelho e col., Shin e col., 2010; Borromeo e col., 2011).

Vários medicamentos da classe dos BFF estão disponíveis no mercado, sendo classificados em três gerações (Souza e col., 2009). A sua administração pode ser oral (etidronato, alendronato, risedronato e neridronato), intravenosa (clodronato, pamidronato e zoledronato) ou ambas (ibandronato, tiludronato e olpadronato) (Souza e col., 2009; Coelho e col., 2010).

Atualmente, existem dados limitados sobre os efeitos da colocação do implante em doentes a tomar bisfosfonatos e a reabilitação dos dentes perdidos começou desde muito cedo na história da humanidade a ser um aspecto de elevada relevância, em virtude das funções mastigatória, fonatória e estética.

Entre vários povos, os Fenícios, os Etruscos e os Egípcios são aqueles que demonstraram maiores feitos na substituição de peças dentárias. Os exemplares mais antigos são fenícios, séculos IV e V a.C., consistindo em dentes ligados por um fio de ouro. Na área da Implantologia, a maior descoberta foi realizada por Dr. Wilson Popenoe, em Honduras, em 1931, onde encontrou uma fracção mandibular de origem

Maia, que datava do ano 600 a.C., que continha três fragmentos de conchas colocados nas posições de três incisivos inferiores, sendo considerados os implantes dentários mais antigos até hoje encontrados.

O desenvolvimento da Implantologia deu-se sobretudo a partir do século XX, com a descoberta de novos biomateriais e com o conceito de osteointegração, descrito pela primeira vez por Brånemark em 1977 (Brånemark e col., 2001). Os implantes tornaram-se bastante populares desde o seu aval pela Associação Dentária Americana (ADA) em 1996. Durante a última década, os avanços na previsibilidade cirúrgica e protética dos implantes dentários aumentaram o seu sucesso clínico a longo prazo (Clark e col., 2006). Em 2008, estimou-se que eram colocados entre 300.000 a 400.000 implantes por ano nos Estados Unidos. Estudos europeus recentes demonstram que cerca de 120.000 são colocados em França por ano, 185.000 em Espanha, 410.000 em Itália e 420.000 na Alemanha (Jokstad e col., 2009).

Existem vários factores a considerar aquando da colocação de um implante (vide tabela 1 em anexo). Sendo, a avaliação inicial do doente, a quantificação e localização dos implantes, a avaliação nas três dimensões dos contornos dos tecidos moles e duros na zona proposta e o tipo de prótese final, alguns dos parâmetros que permitem determinar qual o sistema e tipo de implante que melhor responderá às necessidades individuais de cada doente (Clark e col., 2006).

A densidade óssea no sítio que receberá o implante é um factor essencial, no que se refere ao protocolo cirúrgico e à sua osteointegração (Cavallaro e col., 2010). Os clínicos baseiam-se especialmente na avaliação da densidade óssea para tomar decisões relativamente à profundidade e largura da osteotomia, ao desenho do implante, ao tempo de cicatrização, ao *countersinking* (alargamento do leito implantar), à carga imediata dos implantes, à plataforma *switch* e ao momento de aplicação da carga sobre os implantes (Cavallaro e col., 2010). Segundo o protocolo original do Nobel Biocare Brånemark System (Gutemburgo, Suécia), a fase protética deve ter início após um período de cicatrização de três a seis meses desde a colocação do implante (Adell e col., 1981). No entanto, nos últimos cinco anos, esta abordagem foi alterada com o desenvolvimento de protocolos com soluções provisórias imediatas (carga imediata), permitindo a colocação de uma coroa individual ou de uma prótese fixa logo após a colocação do implante ou pouco tempo depois. Em determinados casos clínicos, a carga imediata pode ser tão eficaz como a carga diferida. Sabendo que, a estabilidade primária é fundamental para o sucesso desta técnica (Gapski e col., 2003).

A previsibilidade dos resultados estéticos e funcionais dos implantes, tal como sucede com qualquer procedimento dentário, dependem de um diagnóstico completo e de um correto plano de tratamento.

Uma vez iniciada a terapêutica com BFF deve ser realizado um controlo da saúde oral a cada 6 meses. Procedimentos dentários de rotina não devem ser modificados em pacientes com história de BFF orais. Contudo, a colocação de implantes deve ser cuidadosamente considerada e o paciente tem de ser informado sobre o risco de osteonecrose e de perda do implante, sendo de extrema importância um consentimento informado por escrito (ADAC, 2006; Edwards e col., 2008; Borromeo e col., 2011). Estudos estimam que a osteonecrose associada aos bisfosfonatos ocorre em 20% dos pacientes a receber BFF intravenosos e entre 0 a 0,04% em pacientes que toma esta medicação *per os* (Edwards e col., 2008).

Um estudo recente realizado na Austrália estima que o risco de perda do implante em pacientes a fazer BFF orais é de 0,88% (Borromeo e col., 2011). Segundo, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) existem *guidelines* para a cessação de BFF orais previamente a um procedimento invasivo dentário como, implantes, ortodontia e cirurgia periapical, mas não, para a suspensão de BFF intravenosos (Ruggiero e col., 2009). Procedimentos invasivos não são recomendados em pacientes enquanto recebem BFF intravenosos por questões relacionadas com malignidade (Borromeo e col., 2011).

Assim sendo, planos de tratamento para realização de implantes em pacientes a tomar bisfosfonatos devem ser meticolosamente considerados.

O objetivo desta revisão de literatura é responder às seguintes questões:

- Um paciente a efetuar terapêutica com BFF orais ou intravenosos poderá submeter-se a uma cirurgia de implante?
- Quais são os riscos que acarretam tal procedimento?
- A osteointegração pode ser influenciada pela toma de BFF?

Materiais e Métodos

No âmbito desta revisão da literatura, foi efectuada uma pesquisa de evidência científica com recurso a bases de dados primária e secundária, sendo estas: *Pubmed* (www.pubmed.com) e *Cochrane* (www.cochrane.org) respectivamente, assim como, a leitura de alguns capítulos de 7 livros alguns destes pertencentes à Biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa. Os artigos foram obtidos através das revistas científicas, tendo como critérios de busca as palavras-chave utilizando conectores booleanos: *bisphosphonates*, *oral bisphosphonates*, *intravenous bisphosphonates*, *dental implants*, *osteonecrosis of the jaws*, *CTX test*.

Foram encontrados 3762 artigos, dos quais 73 foram seleccionados. Após a leitura dos respectivos resumos, apenas 48 foram escolhidos e distribuídos pelos diferentes temas.

Não foi aplicada nenhuma restrição em termos de evidência científica nem foram definidos limites temporais da pesquisa. A pesquisa foi relacionada nas línguas inglesa e portuguesa.

A última pesquisa electrónica foi efectuada em Junho de 2012.

Tecido ósseo e Osteointegração

O osso é um tecido conjuntivo especializado, formado por células e material extracelular mineralizado. Os íons de cálcio e fósforo, fazem parte da sua matriz inorgânica e encontram-se dispostos sob a forma de cristais de hidroxiapatite. A sua matriz orgânica é constituída por colagénio, outras proteínas e proteoglicanos. O tecido ósseo é capaz de resistir a cargas, proteger tecidos sensíveis e participar como reservatório de minerais contribuindo para a homeostasia corporal.

As células ósseas com maior representatividade são: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os osteoblastos têm origem em células progenitoras mesenquimatosas indiferenciadas. São células que se encontram localizadas na superfície óssea, que sintetizam os componentes da matriz orgânica, controlam a sua mineralização e, diferenciam-se em células ósseas alinhadas e osteócitos (Lindhe e col., 2005). Estes últimos, encontram-se retidos no interior da matriz óssea mineralizada, em lacunas e possuem prolongamentos citoplasmáticos, os quais, permitem a comunicação entre células e estabelecem vias de transporte de nutrientes e metabolitos. A atividade de formação óssea está intimamente associada à sua reabsorção que é principiada e continuada pelos osteoclastos, células multinucleadas que se originam de células precursoras hematopoéticas provenientes da medula óssea conhecidas como unidades formadoras de colónias de granulócitos-macrófagos, precursores de macrófagos e monócitos.

Após o osso ser formado, o novo tecido mineralizado começa a ser reformado e renovado através de modelação e remodelação. A modelação é o processo que inclui a mudança da arquitetura inicial. A remodelação representa as alterações que ocorrem dentro do tecido mineralizado sem que ocorram mudanças da arquitetura desse tecido. Este último processo é deveras importante durante a formação óssea e quando o osso antigo é substituído por osso novo. Durante a formação óssea, a remodelação permite a substituição do osso primário (osso imaturo), que não é capaz de suportar cargas, por um osso mais resistente, o osso lamelar. O osso primário ou imaturo, pouco frequente no adulto, não tem uma arquitetura organizada, teve origem numa formação rápida e é importante na cicatrização. Por sua vez, o osso secundário ou lamelar possui maior grau de mineralização e fibras de colagénio organizadas em lamelas (Misch, 2009). Para que a fase de remodelação tenha lugar é necessário que ocorram, em simultâneo, reabsorção e aposição ósseas que, por sua vez, são caracterizadas pela presença de unidades ósseas multinucleares (UOM). A UOM é constituída por uma zona de osteoclastos que se

encontram na superfície do osso recentemente reabsorvido (reabsorção) e uma zona que contém vasos, pericitos e uma camada de osteoblastos presentes na matriz orgânica recém-formada (aposição) (Lindhe e col., 2005).

Macroscopicamente, o tecido ósseo pode ser classificado em osso cortical e osso trabecular. O osso cortical é fundamental para a estabilidade do implante, é tecido compacto/lamelar cuja superfície interna e externa se encontram revestidas por endóstio e perióstio, respectivamente. Apresenta elevada densidade óssea e contém fibras de *Sharpey*, canais de *Havers* e canais de *Volkman*. O osso trabecular tem como principais características ser do tipo esponjoso e interno. Tem fracas propriedades mecânicas, apresenta trabéculas entre os espaços medulares que são preenchidas por células da medula óssea (Misch, 2009).

Segundo Misch, a densidade óssea pode ser classificada em 4 níveis, sendo, de acordo com a histologia, o nível D1 – osso cortical denso, D2 – osso cortical denso e poroso e osso trabeculado denso, D3 – osso cortical poroso e osso trabecular fino e D4 – pouco osso cortical e osso trabecular fino (Cavallaro e col., 2010) (vide tabela 2 em anexo).

Em 1977, Brånemark e seus colaboradores, no seu primeiro artigo clínico, documentaram a existência de ancoragem direta entre o implante e o tecido ósseo. Mais tarde, em 1991, Zarb & Albrektsson, ao usarem critérios histológicos definiram osteointegração como “O processo pelo qual a fixação rígida clinicamente assintomática de materiais aloplásticos é realizada e mantida, no osso, durante cargas funcionais” (Lindhe e col., 2005).

Albrektsson e seus colaboradores (1981), consideraram uma série de factores importantes que devem ser controlados para que a osteointegração seja conseguida, nomeadamente: a biocompatibilidade, o desenho do implante, as condições de superfície do implante, o estado do sítio cirúrgico, a técnica cirúrgica utilizada e as condições das cargas aplicadas sobre o implante após a sua colocação (Lindhe e col., 2005).

A osteointegração, por alguns investigadores, é vista como uma reacção de corpo estranho ao material implantado. Outros autores consideram que esta depende do tipo de biomaterial e da sua superfície (Lindhe e col., 2005).

O processo de osteointegração inicia-se a partir do momento em que o implante é colocado. Durante a preparação do local cirúrgico e a sua colocação, o osso trabecular na região apical desloca-se para o interior do espaço medular afectando os vasos

sanguíneos, provocando hemorragia, promovendo a formação do coágulo sanguíneo entre o corpo do implante e o tecido ósseo.

Nos dias seguintes, o coágulo torna-se maduro e é substituído por tecido granulação, rico em neutrófilos e macrófagos.

Uma semana após a colocação do implante, os macrófagos de reparação e as células mesenquimatosas indiferenciadas iniciam a produção e a libertação de factores de crescimento que estimulam a fibroplasia e formam tecido conjuntivo indiferenciado na região apical e trabecular do sítio do implante e na área interna da região das roscas dos implantes que, após a inserção, estão em contacto com o tecido ósseo circundante. Nesta fase, os osteoclastos surgem nos espaços medulares mais afastados da superfície do implante e o osso necrosado é reabsorvido lentamente. O tecido conjuntivo é rico em vasos sanguíneos recém-formados, fibroblastos e células mesenquimatosas indiferenciadas que, gradualmente, se vai transformando em osso imaturo. Fazendo estes acontecimentos parte da fase de modelação.

Duas semanas depois, verifica-se a presença de osso primário na base do local cirúrgico e a formação de novo tecido ósseo na região apical do implante e na área interna da região das roscas.

Passadas quatro semanas observa-se a presença de osso imaturo que recobre a maior parte da superfície do implante, esse osso recém-formado representa a 1ª fase da verdadeira osteointegração.

A fase seguinte é a remodelação, na qual o osso primário é substituído por osso lamelar com grande potencial para receber e distribuir carga. Este osso é gradualmente removido pelo processo de atividade dos osteoclastos e substituído por osso medular e lamelar.

Após oito semanas a superfície do implante encontra-se coberta por uma fina camada de osso lamelar e, lateralmente, pode-se observar osso medular rico em adipócitos. Com a continuação da cicatrização, todas as áreas do tecido ósseo original são substituídas por um novo tecido ósseo (Lindhe e col., 2005).

Bisfosfonatos

Perspectiva Histórica

A descoberta e o desenvolvimento dos bisfosfonatos como a maior classe terapêutica para o tratamento de doenças ósseas tem sido, recentemente, revista e representa uma sensacional história que remonta dos estudos de processos de calcificação biológica.

Desde 1930, que se conhece a ação dos polifosfatos pela capacidade de agir como amaciadores de água devido à sua excelente capacidade de inibir a cristalização dos sais de cálcio. Mas em 1960, Fleisch e colaboradores, demonstraram que um pirofosfato inorgânico podia prevenir a calcificação através da ligação aos cristais de hidroxiapatite recém-formada (Russel e col., 2007).

Em 1967, o etidronato foi o primeiro bisfosfonato a ser utilizado em humanos, com o objectivo de inibir a mineralização de um doente com fibrodisplasia ossificante progressiva. Dois anos mais tarde foi administrado em pessoas com doença de Paget (Russel e col., 2007; Ott e col., 2011). Desde 1977, os BFF têm sido utilizados como tratamento para a osteoporose nos Estados Unidos (Wilkinson e col., 2007).

Ao adicionarem nitrogénio à molécula aumentaram dramaticamente o seu potencial e surgiu a segunda geração de BFF. Em 1995, o Alendronato, foi o primeiro amino-bisfosfonato a ficar disponível no mercado, seguido do Risedronato, Ibandronato e Zoledronato (Ott e col., 2011).

Segundo, Edwards e seus colaboradores, em 2006, a prescrição de BFF orais excedeu os 30 milhões nos Estados Unidos (Edwards e col., 2008). E estima-se que em 2008, cerca de quatro milhões de mulheres faziam esta terapêutica no mesmo país (Ott e col., 2011).

Indicações Clínicas

Os BFF são largamente utilizados em doenças metabólicas ósseas (Roux e col., 2007).

Os de administração oral têm como principal indicação o tratamento da osteoporose e de outras doenças menos frequentes, tais como, a doença de Paget e a osteogénese imperfeita (Coelho e col., 2010).

O Etidronato foi o primeiro BFF a ser indicado na prevenção e tratamento osteoporose (Sousa e col., 2008) e da fibrodisplasia ossificante progressiva (Russel e col., 2007).

O Risedronato e o Alendronato são utilizados na prevenção de fracturas vertebrais e não vertebrais em mulheres pós-menopáusicas (Roux e col., 2007; Coelho e col., 2010).

Os BFF têm demonstrado grande efetividade no tratamento de problemas ósseos associados à malignidade, como, mieloma múltiplo, cancro de mama e cancro de próstata metastizados, cancro do pulmão e carcinoma das células renais, assim como, na prevenção de perda óssea associada à administração de glucocorticóides (Russell e col., 2007). Os BFF intravenosos (BFF IV) são a terapêutica de eleição para estes pacientes oncológicos que apresentam hipercalecémica maligna e metástases ósseas osteolíticas associadas a qualquer tumor sólido, em conjunto com fármacos antineoplásicos (Coelho e col., 2010).

O Pamidronato e o Zoledronato também se encontram indicados no tratamento da doença de Paget e da osteoporose.

Classificação

Na tabela 1, estão referidos os BFF disponíveis no mercado, classificados segundo as suas gerações, alguns dos nomes comerciais, via de administração e tipo de estrutura química (amino-bisfosfonatos ou não-amino-bisfosfonatos) (Souza e col., 2009; Coelho e col., 2010). A sua administração pode ser diária, semanal, mensal, trimestral ou anual.

Medicamentos	Nome comercial	Geração	Via de administração	Estrutura Química
Etidronato	<i>Didronel</i> [®]	1 ^a	Oral	Não-amino-BFF
Pamidronato	<i>Aredia</i> [®]	2 ^a	IV	Amino-BFF
Tiludronato	<i>Skelid</i> [®]	2 ^a	Oral/IV	Não-amino-BFF
Clodronato	<i>Bonefós</i> [®] , <i>Loron</i> [®]	2 ^a	Oral/IV	Não-amino-BFF
Zoledronato	<i>Zometa</i> [®]	3 ^a	IV	Amino-BFF
Alendronato	<i>Fosamax</i> [®]	3 ^a	Oral	Amino-BFF
Neridronato	<i>Nerixia</i> [®]	3 ^a	Oral	Amino-BFF
Ibandronato	<i>Bondronato</i> [®] , <i>Bonviva</i> [®]	3 ^a	Oral/IV	Amino-BFF
Olpadronato	<i>Olpa</i> [®]	3 ^a	Oral/IV	Amino-BFF
Risedronato	<i>Risedross</i> [®] , <i>Actonel</i> [®]	3 ^a	Oral	Amino-BFF

Tabela 1- Nomes dos princípios ativos, nomes comerciais, geração a que pertencem e estrutura química dos BFF

Farmacologia e Mecanismo de ação

Os BFF são compostos com uma estrutura química semelhante ao pirofosfato inorgânico (PPi), um regulador endógeno da mineralização óssea. Ao contrário do PPi, os BFF apresentam dois grupos fosfato ligados a um átomo de carbono central (P-C-P) ao invés de um de oxigênio (P-O-P). Esta estrutura é altamente resistente à hidrólise em meio ácido ou à ação das pirofosfatases (Rogers e col., 2000).

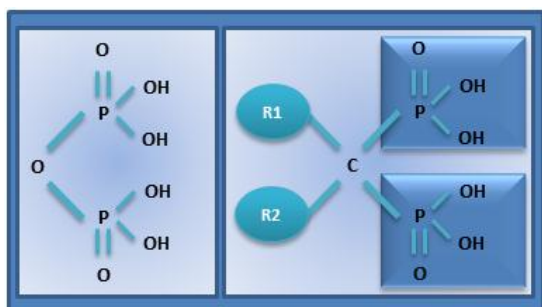


Figura 1 – Estrutura Química do Pirofosfato e do Bisfosfonato

O átomo de carbono, além das suas ligações às moléculas de fosfato possui 2 cadeias laterais, R1 e R2 (Rogers e col., 2000; Sousa e col., 2008). A cadeia R1 é responsável pela afinidade óssea, e é maior quando a cadeia lateral é formada por um grupo hidroxilo (OH). Este tipo de estrutura confere a capacidade de ligação a íons metálicos bivalentes, tal como o íon de cálcio (Ca^{2+}), promovendo a união seletiva a zonas onde a remodelação óssea se encontra ativa (Rogers e col., 2000), funcionando como um *bone hook*. Assim, os BFF permanecem pouco tempo em circulação devido a uma rápida depuração e à rapidez de absorção da hidroxiapatite nas superfícies minerais ósseas (Rogers e col., 2000). Uma vez, localizada no osso, a estrutura e a conformação tridimensional da cadeia R2 determina a potência anti-reabsortiva da molécula e a capacidade destes medicamentos para interagir com alvos moleculares específicos. (Russell e col., 2007). Conforme o tipo de cadeia R2, os BFF são classificados como Amino-Bisfosfonatos (aBFF) ou Não-amino-Bisfosfonatos (naBFF), em função da presença ou não de uma ou mais moléculas de nitrogênio (Sousa e col., 2008). A cadeia R2 determina, então, o seu modo de ação.

Os naBFF têm uma estrutura molecular mais semelhante ao pirofosfato e neste grupo incluem-se: clodronato, etidronato e tiludronato. Estes BFF podem ser incorporados metabolicamente em análogos não-hidrolisáveis de Adenosina trifosfato (ATP), invertendo as reações das aminoacil transferase RNA sintetases. Como resultado, obtêm-se nucleótidos não hidrolisáveis. Estes metabolitos citotóxicos acumulam-se intracelularmente nos osteoclastos, contribuindo para uma inibição da sua função e, provavelmente, para a sua morte. Em geral, este grupo de BFF parece atuar como pró-fármacos (Russell e col., 2007).

Em contraste, no segundo grupo, encontramos os BFF mais potentes: alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato, zoledronato, neridronato e

olpadronato. Os membros deste grupo interferem com a via metabólica do mevalonato, precursor do colesterol, através da inibição da enzima sintetase farnesil difosfato, impedindo a prenilação de algumas GTPases, tais como, *Ras*, *Rho*, *Rac*, entre outras, que têm função sinalizadora (Coelho e col., 2010). Estas GTPases regulam uma variedade de importantes processos celulares para a função dos osteoclastos, incluindo a morfologia celular, o arranjo do citosqueleto, a invaginação da membrana, o transporte de vesículas e a apoptose (Russell e col., 2007).

A identificação destas duas classes permite uma melhor compreensão das suas diferenças farmacológicas.

O tempo de meia vida dos BFF é muito curto e varia de 30 minutos a 2 horas. Depois destas medicações serem absorvidas para o tecido ósseo, elas podem persistir por mais de 10 anos nos tecidos esqueléticos, dependendo do tempo de metabolização esquelética (Misch, 2009).

Efeitos Adversos

Os efeitos adversos que têm sido associados aos BFF orais incluem: sintomas gastrointestinais, como náusea, gastrite, disfagia e pirose (Roux e col., 2007; Coelho e col., 2010), hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário, dores músculo-esqueléticas, osteonecrose dos maxilares e eventos adversos oculares, como, a conjuntivite não específica, edema da pálpebra, neurite óptica, edema periorbitário, paralisia de nervos cranianos e ptose palpebral (Papapetrou e col., 2009). Entre outros, incluem-se, cefaleias, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, aumento da creatinina sérica, hipertensão arterial e tonturas (Coelho e col., 2010).

Todos os sintomas ditados anteriormente encontram-se, igualmente, associados aos BFF IV excepto, os gastrointestinais. A estes últimos, ainda se encontram descritos sintomas tipo gripe, ou, de resposta de fase aguda, que se caracterizam pelo aparecimento de febre, calafrios, indisposição, mialgia, artralgia e dores ósseas, que ocorrem, normalmente, 28-36 horas após a primeira administração e subsistem durante 2 a 3 dias (Roux e col., Russell e col., 2007; Papapetrou e col., 2009).

O Zoledronato e o Pamidronato também têm sido associados a casos de insuficiência renal. A existência de associação entre os BFF e a fibrilação auricular e as fracturas atípicas da diáfise femoral permanecem incertas (Papapetrou e col., 2009). Existem ainda, alguns casos relatados de reações cutâneas, ulcerações orais, hepatite e cancro do esófago.

Geralmente, os BFF IV são mais potentes do que os orais e a frequência e severidade dos efeitos adversos são dependentes da dose e da sua potência (Papapetrou e col., 2009).

É de extrema importância o cumprimento da terapêutica de acordo com as indicações do fabricante com o propósito de minorar estes efeitos (Fordham e col., 2004).

Implantes e Terapêutica com Bisfosfonatos

A perda dentária acarreta problemas de ordem estética, funcional, de desarmonia oclusal, alterações fonéticas e psicológicas (Yip e col., 2012). A reabilitação de pacientes com implantes dentários tornou-se uma alternativa mais atrativa e eficiente dos que as próteses convencionais fixas e/ou removíveis para substituição de dentes perdidos ou ausentes. Embora, atualmente, existam algumas controvérsias sobre a colocação de implantes em pacientes tratados com BFF.

Após a análise de 15 ensaios clínicos feitos em animais, nos quais 60% dos autores utilizou Alendronato e cerca de um terço fê-lo com aplicações locais, Flichy-Fernández e seus colaboradores (2009) concluíram que houve uma melhoria da osteointegração em redor do implante em 80% dos casos. Sendo que 20% dos ensaios clínicos não demonstraram diferenças significativas. Meraw e colaboradores (1999) observaram um aumento de 5,8% de osso periimplantar enquanto, Eberhardt e colaboradores (2005) repararam que existe uma melhoria da osteointegração em implantes de hidroxiapatite, associado a altas doses de ibandronato, e é necessário metade do tempo para que ocorra 60% da osteointegração. Bobyne e seus colaboradores (2005) avaliaram, a relação entre zoledronato e o crescimento ósseo em torno dos implantes e observaram o dobro do crescimento quando comparados com o grupo controlo (Flichy-Fernández e col., 2009).

Apesar da taxa de sucesso dos implantes ser bastante elevada, segundo Alsaadi e seus colaboradores (2007), a taxa de falha global foi cerca de 3,6% (Alsaadi e col., 2007).

Existem algumas condições sistémicas, anatómicas e funcionais que podem levar à diminuição da taxa de sucesso e até mesmo à contra indicação de colocação de implantes. Foi sugerido que pacientes com história de terapêutica com BFF presente ou passada que vão realizar este tipo de cirurgia devem ser informados do possível risco de Osteonecrose dos maxilares associada aos Bisfosfonatos (ONMAB) e de perda do implante (Javed e col., 2009). Deve ser sempre realizada uma correta história médica do paciente, assim como da terapêutica presente ou passada com BFF, nomeadamente, em relação à potência, duração, tipo e modo de administração de maneira a avaliar a viabilidade para a cirurgia de colocação dos implantes.

Além disto, é deveras importante, que o paciente seja informado sobre o diagnóstico, tratamento, resultados implanto-protéticos do procedimento, bem como os seus custos e possíveis riscos, no caso da medicação com BFF, o de perda do implante e

risco de ONMAB. É essencial que cada paciente assine um documento onde indique o seu consentimento para reabilitação com um implante (vide anexos).

Segundo King e seus colaboradores (2008), só foram documentados na literatura 481 casos de ONMAB. Sendo que esta doença é mais prevalente com medicação intravenosa (94,2%) do que com medicação oral (5,8%). Nos quais aproximadamente 93,8% dos pacientes tinham cancro e um terço história de toma de glucocorticóides. Em 68,8% dos pacientes os eventos que precederam o ONMAB foram a extração dentária ou outra cirurgia ou um procedimento dentário invasivo enquanto, só 20,7% dos pacientes desenvolveu ONMAB espontaneamente.

Osteonecrose dos Maxilares associada aos Bisfosfonatos

A ONMAB é um dos efeitos adversos mais específicos desta modalidade terapêutica. Em 2002, a *Food and Drug Administration* (FDA) recebeu relatos de vários pacientes com cancro, tratados com o zoledronato intravenoso que desenvolveram ONMAB (Papapetrou e col., 2009). No ano seguinte, Marx e seus colaboradores publicaram o primeiro relato de uma série de 36 casos de ONMAB que foram tratados com pamidronato ou zoledronato (Ruggiero, 2006). Um segundo estudo, em 2004, foi realizado por Ruggiero e seus colaboradores este era composto por 63 pacientes com ONMAB, dos quais 56 receberam bisfosfonatos intravenosos para o tratamento do cancro e os restantes foram tratados com bisfosfonatos orais para osteoporose. Mas, somente em Setembro desse ano, foi notificada pela primeira vez, aos profissionais de saúde, a possibilidade de ocorrência deste efeito adverso, pela Novartis, fabricante de BFF IV como o Pamidronato (Aredia ®) e Zoledronato (Zometa ®) (Ruggiero e col., 2009).

Apesar de não existir um consenso em como diagnosticar ONMAB (Vogt-Ferrier e col., 2010), segundo, *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) esta, pode ser determinada pela coexistência de três características: medicação prévia ou atual com BFF, exposição de osso necrótico na zona maxilofacial que persiste por um período superior a 8 semanas e inexistência de história de radioterapia na região (Ruggiero e col., 2009).

Encontram-se descritos na literatura outros sinais e sintomas que podem ou não estar associados a casos confirmados ou suspeitos de ONMAB, entre eles, dor, mobilidade/avulsão dentária, exsudado da mucosa, eritema, edema, ulceração,

abcesso/supuração, fístula, parestesia e imagens radiográficas variáveis (Coelho e col., 2010).

Existem outras condições clínicas que não devem ser confundidas com esta patologia, sendo necessário realizar diagnóstico diferencial com: osteíte alveolar, sinusite, gengivite/periodontite, lesões de cárie, patologia periapical e distúrbios temporomandibulares (Ruggiero e col., 2009; Vogt-Ferrier e col., 2010), trauma, infecções odontogênicas que conduzem à osteomielite, *Herpes zooster* associado à osteonecrose, mucosite, osteorradioneecrose e tumores/metástases ósseas (Coelho e col., 2010).

Quando existe suspeita desta patologia, deve ser prescrita uma ortopantomografia (OPG) e uma tomografia axial computadorizada (TAC) para realização de despiste de outras patologias. Os sinais radiográficos mais sugestivos são a osteólise com perda óssea. Radiografias intraorais podem também ser utilizadas, uma vez que, providenciam maior detalhe e alterações ósseas mais subtis sendo que, nos primeiros estágios da doença pode ser difícil a sua detecção. A biópsia deve ser realizada se se suspeitar de doença metastática. Se a biópsia é requerida é feita juntamente, uma análise microbiológica (Ruggiero e col., 2006). É importante referir que os microrganismos que mais frequentemente são identificados microscopicamente ou em cultura são *Actinomyces* (Ruggiero e col., 2006). Num estudo realizado por O’Ryan e seus colaboradores, em 2009, mais de 75% das espécies identificadas na sua análise histológica/microbiológica em 22 pacientes com ONMAB pertenciam a essa espécie. (O’Ryan e col., 2009)

De acordo com o modelo patobiológico sugerido por Migliorati e seus colaboradores, em 2006, os BFF quando se encontram isolados ou associados a uma infecção oral, trauma ou quimioterapia, podem incitar necrose e apoptose celular. Primeiramente, ocorre uma diminuição da reabsorção e da atividade das unidades multicelulares ósseas, o que provoca uma redução da celularidade e do fluxo sanguíneo, o que leva a um comprometimento da remodelação óssea. Este conjunto de situações predispõe a osteonecrose (Migliorati e col., 2006).

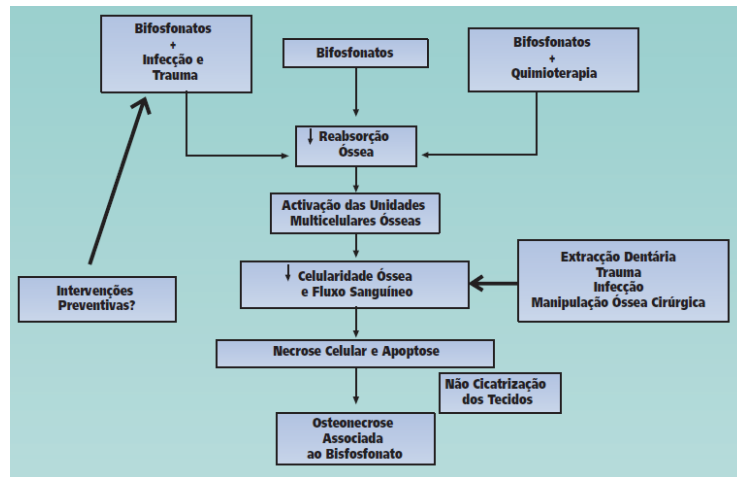


Figura 2 – Modelo Patobiológico para o desenvolvimento de ONMAB

Os fatores de risco deste efeito adverso estão relacionados com a medicação, fatores locais, demográficos e sistêmicos, genéticos e de prevenção, podendo ainda existir, cofactores (Kim e col., 2010).

A. Factores relacionados com a medicação:

1. Potência dos BFF: o zoledronato é o mais potente, seguido do pamidronato que por sua vez, é mais potente do que os BFF orais (Ruggiero e col., 2009). Quanto maior a potência anti-reabsortiva maior o risco de desenvolver ONMAB.
2. Duração da terapêutica: Quanto maior for a duração do tratamento maior é a taxa de incidência de ONMAB.

B. Factores locais

1. Cirurgia oral:

- a. Extrações
- b. Colocação de implantes
- c. Cirurgia Periapical
- d. Cirurgia Periodontal envolvendo perda óssea.

A incidência de ONMAB é 5.3 a 21 vezes superior em pacientes submetidos a cirurgia oral quando comparados com os que não sofreram qualquer tipo de intervenção (Ruggiero e col., 2009)

2. Factores anatómicos

Tem sido observado que as lesões são mais frequentes na mandíbula com um ratio de 2:1 comparativamente à maxila e, é mais comum em zonas de protuberâncias ósseas cobertas por uma mucosa fina.

3. Patologias orais concomitantes

Pacientes tratados com BFF IV e história de doenças orais inflamatórias demonstram uma incidência 7 vezes maior.

C. Factores Demográficos e Sistémicos

1. Não há evidências de prevalência entre os sexos (Souza e col., 2009). Pacientes de raça caucasiana têm um risco aumentado quando comparados à raça negra.
2. Patologias ou condições sistémicas como: diálise renal, hemoglobina baixa, obesidade, diabetes e malignidade têm maior incidência desta patologia (Ruggiero e col., 2009).

D. Factores Genéticos

Sarasquete e seus colaboradores demonstraram que em pacientes tratados com BFF IV, o risco de ocorrência de ONMAB é aumentada devido à presença de polimorfismo no citocromo P450-2c gene (CYP2C8) (Sarasquete e col., 2008).

E. Factores Preventivos

É recomendado que todos os tratamentos dentários sejam realizados antes da medicação com BFF IV.

Em pacientes de risco, verificou-se que os tratamentos dentários preventivos, bem como as ações que diminuem o trauma dentoalveolar, diminuíram 5 vezes a incidência da doença (Ruggiero e col., 2009)

F. Co-factores

1. Terapia com corticosteróides, diabetes, má higiene oral, consumo de álcool, hábitos tabágicos e terapia anticancerígena aumentam a ocorrência de ONMAB.

Segundo Bedogni e seus colaboradores (2010), alguns dos possíveis factores associados ao desenvolvimento de ONMAB são: trauma cirúrgico alveolar, interferência localizada do naBFF no turn-over ósseo que pode reduzir a resistência oral do osso periimplantar às bactérias orais a longo prazo, aumentando o risco de periimplantite, fraca higiene oral e efeito cumulativo nos locais de remodelação óssea ativa (Bedogni e col., 2010).

Atualmente, os dados de incidência que se encontram disponíveis e publicados sobre a ONMAB limitam-se a estudos retrospectivos com tamanhos de amostra limitados. Com base nesses estudos, as estimativas da incidência cumulativa é de 0,8% - 12% com BFF IV (Ruggiero e col., 2009). Pacientes sob medicação com BFF orais são

considerados de baixo risco, quando comparados com pacientes com cancro e a efetuar BFF IV de administração mensal. Dependendo das estatísticas dos fabricantes, o alendronato, BFF oral, tem uma frequência de incidência de ONMAB de 0.7/100,000 pessoas / ano de exposição (Kim e col., 2010).

Segundo a AAOMS, a ONMAB pode ser classificada em 5 estádios. Na tabela 2 encontra-se descrita a apresentação clínica de cada estágio em pacientes com diagnóstico de ONMAB estabelecido.

Estádio	Descrição clínica
Em risco	Ausência de evidência clínica de osso necrótico
Estádio 0	<p>Ausência de evidência clínica de osso necrótico.</p> <p><u>Sintomas</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Odontalgia não explicável por uma causa odontogénica; 2.Dor difusa, dor óssea no corpo da mandíbula que pode irradiar para a região da ATM; 3.Dor no seio maxilar que pode estar associada a inflamação e espessamento da membrana do seio maxilar; 4.Função neurossensorial alterada. <p><u>Achados clínicos</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Perda de dentes sem causa identificável; 2.Fístula periodontal / periapical sem causa identificável. <p><u>Achados radiográficos</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Perda/reabsorção de osso alveolar não relacionada com doença periodontal crónica – osso imaturo denso e persistência de osso não remodelado nos alvéolos onde foram efectuadas extrações. 2.Espessamento do ligamento periodontal. 3.Canál alveolar inferior de dimensões reduzidas
Estádio 1	Osso exposto e necrótico em pacientes assintomáticos, sem evidência de infecção.
Estádio 2	Osso exposto e necrótico associado a infecção com evidência de dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem de conteúdo purulento
Estádio 3	Osso exposto e necrótico em pacientes com dor, infecção e uma ou mais das características seguintes: osso exposto e necrótico que se estende para além da região do osso alveolar (ex.: ramo e bordo inferior da mandíbula, seio maxilar e osso zigomático do maxilar) tendo como resultado fracturas patológicas, fístulas extra-orais, comunicações oro-antrais ou oro-sinusais ou osteólise que se estende para o bordo inferior da mandíbula ou para o pavimento do seio maxilar.

Tabela 2 – Estádios da ONMAB, respectivas descrições clínicas (Adaptado de Ruggiero e col., 2009).

Bisfosfonatos Orais

Os BFF orais, normalmente, não constituem uma contraindicação para a cirurgia de colocação de implantes mas, devem ser tidas em conta várias medidas de prevenção para evitar complicações. Ao longo destes últimos anos, vários estudos sobre este tema têm sido realizados.

Jeffcoat (2006) efetuou dois estudos clínicos controlados, onde concluiu que os BFF orais não se encontram associados à ocorrência de ONMAB e não existe evidência de perda de osso alveolar superior a 2mm em redor do implante. No primeiro estudo, testou o efeito do alendronato como inibidor da reabsorção óssea, em 335 pacientes com doença periodontal moderada ou severa, no qual 168 pertenciam ao grupo placebo e, os restantes 167 realizaram medicação com 70mg de alendronato uma vez por semana, onde verificou o atraso de perda óssea alveolar em pacientes com densidade óssea mineral baixa, ou seja, abaixo de 2,5. No segundo estudo, foram colocados 210 implantes em 50 mulheres pós-menopáusicas, das quais 50% tinha realizado terapêutica com alendronato ou risedronato com uma duração média entre 1 a 4 anos, onde não se verificou nenhum caso de ONMAB e só houve perda de um implante do grupo sem medicação com BFF não havendo diferenças significativas da taxa de sucesso entre os 2 grupos (Jeffcoat, 2006).

Grant e seus colaboradores (2008) chegaram a resultados muito semelhantes aos de Jeffcoat (2006). Este, recolheu informações através do *email* 1.319 mulheres com idade superior a 40 anos, e obteve resposta de 458 das quais 115 reportaram terapêutica com BFF orais (alendronato, risedronato ou ibandronato). Dos 468 implantes colocados houve dois implantes que falharam, sendo a taxa de sucesso de 99,6%, não existindo diferenças significativas em comparação com a taxa de sucesso do grupo que não realizou terapêutica com BFF assim como, qualquer evidência de ONMAB (Grant e col., 2008).

Também, através de 8.752 questionários realizados através de *email*, Martin e colaboradores (2010), obtiveram os seguintes resultados: em 16 dos 589 indivíduos com implantes houve falha de 26 de entre os 44 implantes colocados nestes mesmos indivíduos. De entre os implantes que falharam 14 foram na mandíbula, 9 dos quais na região posterior 5 no sector anterior, na maxila o mesmo número no sector posterior e apenas 3 no sector anterior (Martin e col., 2010).

Numa análise retrospectiva realizada por Fugazzotto e colaboradores (2007), com 61 pacientes com história de BFF orais, alendronato ou risedronato, com uma duração média de 3,3 anos, nos quais foram colocados 169 implantes, não existiram casos de ONMAB e apenas foi documentado um caso de deiscência óssea que ocorreu após a primeira semana de pós-operatório mas teve cicatrização espontânea 4 semanas depois (Fugazzotto e col., 2007).

Existem poucos casos documentados de ONMAB mas no relato de um caso clínico, feito por Wang e seus colaboradores (2007) de uma paciente do sexo feminino com história de medicação com alendronato durante mais de dez anos, após a realização de 5 implantes mandibulares, desenvolveu esta complicação 6 semanas após cirurgia. Foi realizado com sucesso o seu tratamento com antibióticos sistêmicos, bochechos de clorhexidina e remoção cirúrgica do tecido necrosado com posterior correção do defeito ósseo (Wang e col., 2007).

No mesmo ano, Brooks e seus colaboradores documentaram 2 casos de ONMAB relacionado com o uso de risedronato em duas pacientes do sexo feminino. Neste mesmo artigo, após uma revisão de 28 casos publicados o autor considera que a existência desta complicação tem uma predileção de 4:1 pelo sexo feminino uma vez que, a maioria da população a realizar esta terapêutica são mulheres pós-menopáusicas. Sendo que a sua idade varia entre 39 e os 89 anos e existe uma maior afinidade para a mandíbula (Brooks e col., 2007).

De acordo com um estudo realizado por Mavrokokki e seus colaboradores (2007), foram identificados 158 casos de ONMAB, na Austrália, embora a sua frequência em pacientes com doenças malignas e história de medicação com BFF fosse de 0,88% a 1,15%. O risco de ONMAB, após uma extração dentária em tais pacientes, aumenta para 6,7-9,1%. No mesmo estudo, relataram uma menor frequência desta patologia em pacientes com história de terapêutica com BFF orais e osteoporose, 1 em 2.260 a 8.470 casos (0,01% a 0,04%). Nos quais, aquando da realização de extrações a frequência passa para 1 em 296 a 1.130 casos (0,09% a 0,34%). A frequência de ONMAB para pacientes portadores de doença de Paget foi de 1 em 56 a 380 casos (0,26% a 1,8%). Se forem efetuadas extrações, a frequência aumenta para 1 em 7,4 a 48 casos (2,1% a 13,5%) (Mavrokokki e col., 2007)

Outros casos clínicos foram documentados por Tamimi (2008) e Bedogni (2010) e respectivos colaboradores, em mulheres com mais de 60 anos história medicação de alendronato e risedronato respectivamente (Tamimi e col., 2008; Bedogni e col., 2010).

Num estudo retrospectivo concretizado por Bell&Bell (2008) com 42 pacientes, os quais realizaram medicação com alendronato (34), risedronato (6) e ibandronato (2) desde 6 meses a 11 anos antes da cirurgia de colocação de 100 implantes e mantiveram essa terapêutica, não houve nenhum caso de ONMAB e a taxa de sucesso foi de 95%. Dos implantes perdidos 3 dos 5 localizavam-se na região posterior da maxila. Pelo

mesmo operador foi obtido um sucesso de 96,5% num grupo sem medicação no qual foram colocados 734 implantes (Bell&Bell, 2008).

Segundo Kasai e colaboradores (2009), numa análise feita com 65 mulheres, de idades superiores a 36 anos, onze das quais tinham história de tratamento com alendronato, teve uma percentagem de sucesso de 86% (falha na osteointegração de 5 dos 35 implantes colocados neste grupo) quando comparado com o sucesso superior a 95% no grupo que não fazia a terapêutica, contudo, esta amostra é pequena e não tem significado estatístico. Em comparação com a investigação anterior também não houve nenhuma outra complicação além da perda dos implantes e maioria dos implantes perdidos foram na maxila com uma proporção de 3:2 em relação à mandíbula. O autor concluiu que os BFF orais podem diminuir a osteointegração e aumentar a taxa de falha (Kasai e col., 2009).

Noutro estudo semelhante executado por Koka e seus colaboradores (2010) em pacientes com história de medicação com alendronato, houve uma taxa de sucesso 98,19% respectivamente, sem nenhum caso de ONMAB (Koka e col., 2010).

Num estudo randomizado, bastante recente, realizado por Yip e colaboradores (2012) no qual foram incluídas 337 mulheres com idade superior ou igual a 40 anos, 223 pertenciam a um grupo controlo e 114 ao grupo de estudo, das quais 90,35% faziam medicação com um ou mais dos seguintes bisfosfonatos aquando da cirurgia de colocação dos implantes: alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato ou tiludronato. Foi colocado um total de 1181 implantes e houve falha na osteointegração em 163. Concluiu-se que a probabilidade do uso de BFF orais é 2,69 vezes superior numa mulher cujos implantes falharam do que numa que não e que existem uma maior associação entre a falha dos implantes na maxila (58,9%) do que na mandíbula e esta percentagem também é maior na região posterior em ambos os maxilares (Yip e col., 2012).

Bisfosfonatos Intravenosos

Visto a cirurgia de colocação de implantes ser um procedimento invasivo e existir um elevado risco de desenvolvimento de ONMAB a colocação de implantes em pacientes com historial de BFF IV, na maioria dos casos, é contra indicada (Madrid e col., 2009).

De acordo com um estudo realizado por Mavrokokki e seus colaboradores, a frequência de ONMAB em pacientes com doenças ósseas malignas tratados com

zoledronato ou pamidronato IV, foi de 1 em 87-114 casos (0,88% a 1,15%). Caso fossem realizadas extrações, a frequência aumentava para 1 de 11 a 15 casos (6,67% a 9,1%). O tempo médio para início da ONMAB foi de 12 meses para zoledronato, 24 meses para pamidronato, alendronato (Mavrokokki, 2007).

Ferrari e colaboradores (2008) publicaram um caso de ONMAB em que o paciente do sexo masculino, com 66 anos que realizou terapêutica com pamidronato e zoledronato desenvolveu esta patologia após uma fractura mandibular. A resolução desta complicação passou pela mandibulectomia com posterior transplante de fíbula para o local desejado e colocação de 6 implantes neste fragmento ósseo. Os resultados estéticos e funcionais foram ótimos e compatíveis com saúde (Ferrari e col., 2008).

Em 2009, num estudo realizado por Lazarovici e colaboradores concluíram que de entre 101 pacientes com ONMAB, dos quais, 85 faziam medicação intravenosa e 16 medicação oral. A duração média do tratamento com zoledronato, pamidronato e alendronato foi respectivamente 27, 48 e 67 meses (Lazarovici e col., 2009).

Prevenção e Tratamento

Esta secção tem por base a prevenção e tratamento das complicações que possam advir da terapêutica com BFF.

O tratamento ONMAB apresenta diferentes abordagens e as suas estratégias variam não só com situação clínica do doente como com o estágio da doença em que este se encontra. Assim sendo, de acordo com Ruggiero e seus colaboradores (2009), podemos dividi-los em 4 grandes grupos (Ruggiero e col., 2009):

A. Pacientes que vão iniciar o tratamento com BFF IV

O objectivo neste grupo de pacientes é minimizar o risco de ONMAB. A decisão destes tratamentos deve ser feita em conjunto com o Médico Especialista e Médico Dentista.

Nele incluem-se os seguintes procedimentos:

- Dentes não restauráveis ou com prognóstico duvidoso devem ser extraídos. Sendo a terapia com BFF adiada por 14-21 dias ou até que haja cicatrização óssea adequada;
- A dentisteria operatória é imprescindível na realização de tratamentos de lesão de cáries, assim como da sua profilaxia;

- Nos pacientes portadores de próteses parciais removíveis ou totais, estas, devem ser cuidadosamente examinadas, principalmente devido à possibilidade de trauma mucoso ao nível da linha milo-hióideia;

- Deve ser feito controlo e motivação da higiene oral assim, como avaliações dentárias regulares;

- O paciente deve ser instruído a recorrer ao consultório dentário sempre que verificar dor, edema ou exposição óssea (Coelho e col., 2010).

B. Pacientes assintomáticos a receber BFF IV

Também podem ser classificados com pacientes de risco. Devem ter sido tidos em conta diversos aspectos clínicos, tais como:

- Higiene oral criteriosa;

- Aos dentes não restauráveis deve ser retirada a coroa e ser feito tratamento endodôntico;

- Todos os procedimentos que envolvam, diretamente, lesões ósseas, devem ser evitados, nomeadamente, extrações dentárias;

- A colocação de implantes encontra-se contra indicada em pacientes submetidos a terapêutica com BFF de elevada potência, como o zoledronato e pamidronato, numa posologia de 4-12 vezes, no período de 1 ano.

C. Pacientes assintomáticos a receber BFF orais

- A cirurgia dentoalveolar eletiva não se encontra contraindicada neste grupo mas, os pacientes devem ser informados do baixo risco de compromisso de cicatrização óssea;

- O risco de ONMAB pode estar associado à duração do tratamento quando este se prolonga mais do que 3 anos. Contudo, não existe informação que sugira que os BFF orais de dosagem mensal, risedronato e ibandronato, tenham menor ou maior risco de ONMAB quando comparados com os de dosagem semanal;

- Em doentes que tomaram BFF orais durante menos de 3 anos e não apresentam factores de risco clínicos, não deve ser adiada ou alterada a data da cirurgia planeada;

- Se forem realizados implantes dentários, o paciente deve ter acesso a um consentimento informado sobre a possibilidade de perda deste e sobre o risco de ONMAB se o paciente continuar a realizar a medicação com BFF. Pode ser necessário o contacto como Médico Especialista que prescreveu a medicação

para considerar a hipótese de doses alternadas de BFF, a *drug holiday*, que se caracteriza pela interrupção da medicação durante um determinado período de tempo para realização de uma intervenção cirúrgica específica, ou de terapêutica alternativa.

D. Pacientes com Osteonecrose Maxilar associada aos Bisfosfonatos

- Áreas de tecido ósseo necrótico que constituem uma fonte constante de irritação para os tecidos moles devem ser removidas sem a exposição adicional de osso. Todos os sequestros ósseos devem ser extraídos sem exposição de tecido ósseo saudável;
- Desbridamento pode ser efetivo na erradicação de osso necrótico;
- A extração de dentes sintomáticos em áreas de osso exposto e necrótico deve ser considerada;
- Pode ser vantajosa a utilização de uma proteção removível nos locais da osteonecrose;
- O tratamento com oxigénio hiperbárico ainda não foi demonstrado como eficaz.

Como foi descrito anteriormente, a ONMAB pode ser também, classificada em 5 estádios. Na tabela 3 encontram-se descritas as estratégias de tratamento de cada estádio.

Estádio	Estratégia de tratamento
Em risco	<ul style="list-style-type: none"> • Sem tratamento indicado. • Educação do paciente.
Estádio 0	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento sintomático com medicação para o controlo da dor crónica e de infeções. • Tratamentos conservadores para controlar factores locais, como, lesões de cárie e doença periodontal
Estádio 1	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento cirúrgico não indicado. • Bochechos com clorhexidina 0,12% • Consultas de follow-up de 3 em 3 meses • Educação dos pacientes e revisão das indicações para a terapia com BFF
Estádio 2	<ul style="list-style-type: none"> • Bochechos com clorhexidina 0,12% • Tratamento sintomático com antibióticos • Controlo da dor • Desbridamentos superficiais
Estádio 3	<ul style="list-style-type: none"> • Bochechos com clorhexidina 0,12% • Terapêutica antibiótica e controlo da dor • Desbridamento/ressecção cirúrgica como tratamento paliativo da infeção e da dor

Tabela 3 - Estádios da ONMAB, respectivas estratégias de tratamento (Ruggiero, 2009)

Os estádios 2 e 3 são caracterizados pela presença do osso necrótico exposto associado a infecção e/ou dor, assim sendo, o principal objetivo do tratamento nestas fases são a prevenção da infecção secundária dos tecidos moles, prevenção da osteomielite e controlo da sintomatologia dolorosa, sendo este cumprido através do uso de antibióticos sistémicos. Relativamente aos antibacterianos, as penicilinas são normalmente os fármacos de primeira escolha, em pacientes alérgicos, os macrólidos e a clindamicina podem ser usados como alternativa. No caso de uma infecção fúngica, os fármacos a usar podem ser: imidazóis, triazóis ou nistatina. E na presença de infecções virais podem ser receitados aciclovir e valaciclovir (Coelho e col., 2010).

Nalgumas instâncias, pode ser considerado a suspensão da terapêutica, porém as *guidelines* não são consistentes acerca deste tema. Apenas as *guidelines* da AAOMS são específicas para pacientes a tomar BFF orais há menos de 3 anos e a fazer terapia com corticosteróides concomitantemente, deve ser pedida a suspensão do fármaco três meses antes da cirurgia oral, se as condições sistémicas assim o permitirem. Assim como, se os três anos de terapêutica forem ultrapassados. Embora a descontinuação da terapêutica com BFF IV não tenha demonstrado benefícios a curto prazo, a suspensão dos BFF orais em pacientes com ONMAB tem sido associada a um melhoramento gradual da doença e na colocação de implantes (Madrid e col., 2009). Segundo Ruggiero e seus colaboradores a descontinuação do BFF oral durante 6-12 meses pode resultar num sequestro espontâneo ou resolução após um desbridamento cirúrgico (Ruggiero e col., 2009), porém, estes mecanismos ainda não se encontram totalmente esclarecidos.

A justificação para a suspensão da terapêutica foi inicialmente baseada na capacidade dos BFF reduzirem os níveis sanguíneos de telopeptídeo-C, também chamado telopeptídeo C-terminal ou telopeptídeo C do colagénio tipo 1 (CTX) podendo este ser um indicador confiável para o nível de risco para a ONMAB, proposto por Marx e col. em 2007 (Madrid e col., 2009). Este segmento é formado por um telopeptídeo, que é clivado a partir da ligação principal ao colagénio pelos osteoclastos durante o processo de reabsorção óssea. Portanto, o valor CTX no plasma é diretamente proporcional à atividade osteoclástica. O valor de CTX num paciente sob medicação com BFF é de 150pg/ml enquanto, num paciente com osteoporótico a não efetuar medicação é de 400 pg/mL. Marx e seus colaboradores recomendam a realização deste teste em todos os pacientes que vão realizar implantes dentários e que apresentam história de consumo de BFF orais por mais de 3 anos ou menos se realizaram terapêutica concomitante com corticosteróides ou quimioterapia. De acordo com este

protocolo, se o valor de CTX for inferior a 150pg/ml, os autores aconselham o adiamento da cirurgia e a suspensão da medicação (Marx e col. 2007).

De acordo com a tabela 4, os autores referidos, consideram a existência de um protocolo, sugestões e avaliação destes pacientes que variam com a duração da terapêutica, existência de factores de risco clínicos ou radiográficos e a avaliação do risco laboratorial baseados no valor de CTX (Misch, 2009).

<i>Uso de BFF orais > 3 anos</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aprovação médica para fazer descontinuação do fármaco 3 meses antes e 3 meses após cirurgia (<i>drug holiday</i>) 2. Determinar os níveis séricos de CTX durante a consulta inicial e imediatamente antes da cirurgia que devem ser > 150 pg/ml. 3. Consentimento informado 	
<i>Uso de BFF orais < 3 anos sem factores de risco clínicos ou radiográficos</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nível sérico de CTX deve ser > 150 pg/ml 2. Consentimento informado 3. Se o nível sérico de CTX for < 150 pg/ml, instituir o <i>drug holiday</i>, aprovado pelo médico; continuar a monitorizar a cada 3 meses até que os níveis de CTX sejam superiores a esse valor 	
<i>Uso de BFF orais < 3 anos com factores de risco clínicos ou radiográficos</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Drug holiday</i> aprovada pelo médico por 3 meses 2. Nível sérico de CTX deve ser > 150 pg/ml para proceder com o consentimento informado 3. Se o nível sérico de CTX for < 150 pg/ml, instituir o <i>drug holiday</i>, aprovado pelo médico; continuar a monitorizar a cada 3 meses até que os níveis de CTX sejam superiores a esse valor 	
<i>Avaliação do Risco Laboratorial</i>	Valor de CTX (pg/ml) <ul style="list-style-type: none"> • 300-600 (normal) • 150-299 • 101-149 • < 100 	Risco de Osteonecrose <ul style="list-style-type: none"> Nenhum Nenhum a mínimo Moderado Alto

Tabela 4 – Protocolo, Sugestões e Avaliação de Pacientes a usar BFF orais *in* Misch, 2009.

Borromeo e seus colaboradores (2011) sugerem ainda que, as amostras sanguíneas devem ser realizadas de manhã e durante a noite em jejum para minimizar as alterações a que os níveis de CTX estão sujeitos, nomeadamente, à ingestão de alimentos e à variabilidade diurna. Contudo, a interpretação destes níveis continua sujeita a outras fontes de instabilidade, tais como, a estação do ano, a idade, os níveis das hormonas sexuais, a variabilidade intra-individual e a função renal (Borromeo e col., 2011).

Conclusão

A colocação de implantes em pacientes a realizar BFF IV é contra indicada, ao contrário do que sucede ao se utilizar esta terapia *per os* principalmente quando a sua duração foi inferior a 3 anos. Sendo que esta intervenção é considerada segura neste último caso.

Pode ser considerada a hipótese de se realizar a *drug holiday*, a qual deve ser discutida com o Médico Especialista se o paciente realizar terapêutica oral há mais de 3 anos ou há menos mas com corticosteróides concomitantemente.

A incidência de ONMAB aumenta com a forma de administração intravenosa e a duração da medicação.

No caso de desenvolvimento de ONMAB diferentes estratégias de tratamento se encontram indicadas consoante o estágio desta complicação.

A realização do teste-CTX, em jejum, deve ser considerada em pacientes com uma duração da toma de BFF orais superior a 3 anos ou inferior quando se encontra a realizar corticosteróides em simultâneo.

Em estudos realizados em animais existe uma melhoria na osteointegração quando se utilizam BFF orais contudo, existem poucos estudos realizados em humanos.

A toma de BFF orais não influencia a taxa de sobrevivência dos implantes e estes osteointegram e são, funcionalmente, estáveis. A incidência de perda de implantes nestes pacientes é mínima.

O clínico deve estar consciente dos riscos que acarretam a colocação de implantes nestes pacientes e tem o dever de informar o doente da possibilidade de desenvolvimento de ONMAB e de perda do implante, devendo ser justificada a assinatura de um consentimento informado.

A relação entre a ONMAB e a colocação de implantes assim, como a taxa de sobrevivência destes são questões que devem continuar a ser exploradas no futuro através de estudos controlados e retrospectivos com maiores amostras.

Bibliografia

- Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg*. 1981 Dec;10(6):387-416.
- Alsaadi G, Quirynen M, Komarek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *Journal of Clinical Periodontology* 2007; 34: 610–617.
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:369.
- American Dental Association Council on Scientific Affairs (ADAC). Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy - Expert panel recommendations. *JADA* 2006; 137(8):1144-50.
- Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May; 67(5):35-43.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G e col. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors *J clin oncol*. 2005;23:8580-8587.
- Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral Bisphosphonate–Associated Osteonecrosis of the Jaw After Implant Surgery: A Case Report and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1662-1666.
- Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2008; 66: 1022–1024.
- Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Australian Dental Journal* 2011; 56: 2–9.
- Brånemark R, Brånemark P, Rydevik B, Myers R. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2001 March/April; 38 (2).
- Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG e col. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: Report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:780-6.

- Cavallaro J, Greenstein B, Greenstein G. Metodologias clínicas para obtenção de estabilidade primária de implantes dentários. *JADA* 2010; 10(5):6-12.
- Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* 2010;51:95-101.
- Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos. Parte II: Linhas de Orientação na Consulta de Medicina Dentária. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* 2010; 51:185-191.
- Compston JE, Rosen CJ. Factos essenciais osteoporose. 5ª Edição. Alges: Euromédice, Edições Médicas, LDA; 2006.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2008 September ; 83(9): 1032–1045.
- Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA* 2008;139(12):1674-1677.
- Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A e col. Fibula Free Flap With Endosseous Implants for Reconstructing a Resected Mandible in Bisphosphonate Osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66; 999-1003.
- Flichy-Fernández AJ, Balaguer-Martínez J, Peñarrocha-Diago M, Bagán JV. Bisphosphonates and dental implants: Current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Jul 1;14 (7):355-60.
- Fordham J. Osteoporosis – Your questions answered. United Kingdom: Elsevier Limited. 2004.
- Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant Placement With or Without Simultaneous Tooth Extraction in Patients Taking Oral Bisphosphonates: Postoperative Healing, Early Follow-Up, and the Incidence of Complications in Two Private Practices. *J Periodontol* 2007; 78: 1664-1669.
- Gapski R, Wang H-L, Mascarenhas P, Lang NP. Critical review of immediate implant loading. *Clin. Oral Impl.* 2003; 14: 515–527.
- Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 223-230.

- Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol* 2010; 81: 479-484.
- Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2006; 21: 349–353.
- Jokstad A. *Osseointegration and Dental Implants*. 1st ed. Toronto: John Wiley & Sons, 2009. p.78.
- Kasai T, Pogrel, MA, Hossaini M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *Journal of the California Dental Association* 2009; 37: 39–42.
- Kim Y, Lee B, Known Y, Suh J, Jenn S. Study of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): case report and literature review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 2010; 36: 291-302.
- Koka S, Babu NMS, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *Journal of Prosthodontic Research* 2010; 54: 108–111.
- Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Single-Center Study of 101 Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 850-855.
- Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Sep;20(4):87-95.
- Martin DC, O’Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL e col. Characteristics of Implant Failures in Patients With a History of Oral Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 508-514.
- Marx R, Cillo J, Ulloa, J. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65: 2397-2410.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:415.
- Migliorati CE, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S. O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bisfosfonatos - uma tomada de posição da academia americana de medicina oral. *Jada portuguesa*. 2006; 50-62.

- Misch CA. Implantes Dentais Contemporâneos. 3ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 425, 455-457.
- Nolla JM, Rozadilla A. Atlas de osteoporose. Barcelona: Euromédice, Ediciones Médicas, S.L; 2004.
- O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo J. Intravenous Bisphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaw: Bone Scintigraphy as an Early Indicator. July 2009; 67(7): 1363-1372.
- Papapetrou P. Bisphosphonate-associated adverse events. Hormones. 2009; 8(2): 96-110.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, e col. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer 2000; 88(12): 2961-2978.
- Roux C. The Living Skeleton. France: Wolters Kluwer Health. 2007.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(5):2-12.
- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod 2006; 102:433.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 527-534.
- Russell G, Graham R. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. Pediatrics 2007;119: S150.
- Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L, Alcoceba M, Chillon MC, Balanzategui A, Santamaria C, Rosinol L, de la Rubia J, Hernandez MT, Garcia-Navarro I, Lahuerta JJ, Gonzalez M, San Miguel JF: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. 2008; 112:2709.
- Shin E, Kwon Y, Herr Y, Shin S, Chung JJ. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Periodontal Implant Sci 2010;40:90-95.

- Sousa M, Flores CC, Láíns J, Cancelo MJ, Castro A, Checa MA, Mendoza N e col. Osteoporose pós-menopáusia. Barcelona: Doctoractive; 2008.
- Souza LN, Souza ACRA, Mari VFA, Borges APN, Alvarenga RL. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2009;50:229-236.
- Spiekermann H. Implantologia – Atlas colorido. Porto Alegre: Artmed editora; 2000. p. 10.
- Tamimi F, Torres J, Garcia I, Herrero A, Rivera B, Sobrino JA e col. Dental implants in a patient with Paget disease under bisphosphonate treatment: A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;107:387-392.
- Vogt-Ferrier NB, Hugentobler M, Uebelhart B, Tramèr M, Rollason V. Interventions for treating osteonecrosis of the jaw bones associated with bisphosphonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 4.
- Wang H, Weber D, McCauley LK. Effect of long term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. J Periodontol 2007;78:584-594.
- Wilkinson GS , Kuo Y , Freeman JL , Goodwin JS. Intravenous Bisphosphonate Therapy and Inflammatory Conditions or Surgery of the Jaw: A Population-Based Analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99: 1016 – 24.
- Yip JK, Borrell LN, Cho S-C, Francisco H, Tarnow DP. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. J Clin Periodontol 2012; 1600-05.

Anexos

Factores a considerar na colocação de um implante

- Há volume ósseo adequado no local em questão (por exemplo, 1 milímetro ou mais de osso à volta do implante)?
- Aposição do(s) dente(s) está otimizada (em termos de discrepância entre o tamanho do dente e o comprimento da arcada)?
- Existem fissuras de reabsorção, reentrâncias ou outras características que necessitam de enxerto ósseo pré-implantar e/ou enxerto de tecido mole?
- Existe perda óssea induzida por trauma (possível perda de placa vestibular)?
- Existem quaisquer limitações anatómicas (feixe neurovascular)?
- Qual a posição vestibulo-lingual dos dentes adjacentes relativamente ao leito ósseo onde o implante será colocado? Haverá uma placa vestibular fina nos dentes adjacentes susceptível a reabsorção?
- Existem discrepâncias mesio-distais entre o tamanho do dente e o comprimento da arcada?
- Quanto dos dentes anteriores são visíveis em repouso e a falar?
- Como irá o médico dentista compensar dentes excessivamente longos em casos de linha alta do sorriso? Será que os dentes em mordida cruzada posterior criarão um resultado estético pobre no corredor bucal?
- Há necessidade de suporte labial?
- Qual é a arquitetura periodontal dos tecidos moles e duros (note-se que um biótipo de tecido fino é mais propenso a recessão)?
- Qual é a estabilidade periodontal e o prognóstico clínico dos dentes remanescentes?
- Quais são as necessidades protéticas dos dentes adjacentes (necessitam de coroas totais)?
- Conseguirá o médico dentista controlar as forças laterais na prótese?
- Existem quaisquer sinais de desgaste parafuncional, facetas ou qualquer outro problema?
- Qual o modelo protético proposto (aparafusado ou cimentado)?
- Há acesso suficiente para a higiene oral?
- Há acesso suficiente para a instrumentação cirúrgica?

Tabela 1- Factores a considerar na colocação de um implante (Clark e col., 2006)

Nível da Densidade óssea	Histologia	Localização habitual	Sensação tátil
D1	Osso cortical denso	Mandíbula anterior (6%) Mandíbula posterior (3%)	Perfurar carvalho
D2	Osso cortical denso a poroso e osso trabecular denso	Mandíbula anterior (66%) Mandíbula posterior (50%) Maxilar anterior (25%)	Perfurar pinheiro
D3	Osso cortical poroso e osso trabecular fino	Maxila anterior (65%) Maxila posterior (50%)	Perfurar balsa
D4	Pouco osso cortical e osso trabecular fino	Maxila posterior (40%)	Perfurar esferovite

Tabela 2 – Densidade óssea e localizações comuns de acordo com Misch (Cavallaro e col., 2010)

Consentimento Informado

Eu, Sr.(a) _____, nascido(a) a ____/____/____ concordo com a colocação de implantes dentários.

Fui informado(a) que não há garantia de que os implantes permanecerão estáveis com o tempo. Compreendo que, numa pequena percentagem dos casos, esses implantes podem ser perdidos após algum tempo e também existe o risco de osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos.

Além disso, fui informado(a) dos outros tipos de tratamentos possíveis das complicações que podem ocorrer com o tratamento com implantes.

Estou ciente de que pode ser necessário prolongar ou alterar os procedimentos planeados durante a cirurgia. Todas as minhas perguntas foram respondidas. Recebi explicações de todos os detalhes.

Eu consenti o tratamento proposto, bem como quaisquer outros procedimentos que possam ser necessários. Atesto que declarei no questionário médico-dentário todas e quaisquer doenças conhecidas por mim assim como, o tipo, duração e modo de administração da medicação realizada com bisfosfonatos.

Finalmente, fui informado(a) que o sucesso do tratamento depende em grande parte das consultas de manutenção regulares.

Local: _____

Data: ____/____/____

(assinatura do paciente)

(assinatura do Médico Dentista)

(assinatura da testemunha)

Adaptado de Spiekermann H. Implantologia – Atlas colorido. Porto Alegre: Artmed editora; 2000. p. 10.